

## FICHA TÉCNICA

### ADVERTENCIA TRIÁNGULO NEGRO

#### Contraindicaciones

No utilizar en casos de sepsis, insuficiencia renal, ni en pacientes en estado crítico  
Ver sección 4.3.

▼Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

#### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Isohes 6% solución para perfusión

#### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

1 000 ml de la solución contienen:

Hidroxietil almidón (HES)	60,0 g
(Sustitución molar	0,42)
(Peso molecular medio	130.000 Da)
Cloruro sódico	6,25 g
Cloruro potásico	0,30 g
Cloruro cálcico dihidrato	0,37 g
Cloruro magnésico hexahidrato	0,20 g
Acetato sódico trihidrato	3,27 g
Acido l-málico	0,67 g

*Concentraciones electrolíticas:*

Sodio	140	mmol/l
Potasio	4,0	mmol/l
Calcio	2,5	mmol/l
Magnesio	1,0	mmol/l
Cloruro	118	mmol/l
Acetato	24	mmol/l
L-Malato	5,0	mmol/l

Para la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

#### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución para perfusión.

Solución acuosa, incolora, clara.

pH:	5,6 – 6,4
Osmolaridad teórica:	296 mOsm/l

Acidez (titulación a pH 7,4): < 2,0 mmol/l

## 4. DATOS CLÍNICOS

### 4.1. Indicaciones terapéuticas

Tratamiento de la hipovolemia causada por hemorragia aguda cuando el tratamiento sólo con cristaloides no se considere suficiente. (ver secciones 4.2, 4.3 y 4.4)

### 4.2. Posología y forma de administración

#### Posología

**El uso de soluciones de hidroxietil-almidón (HEA) se debe restringir a la fase inicial de restauración del volumen y no se deben utilizar durante más de 24 h.**

El volumen diario y la velocidad de perfusión dependen de la cantidad de sangre perdida y de cuánto líquido se requiere para restablecer los parámetros hemodinámicos.

Los primeros 10-20 ml se deben perfundir lentamente y bajo estrecha vigilancia del paciente para detectar lo antes posible cualquier reacción anafiláctica/anafilactoide.

Se deben observar las limitaciones de volumen dadas por el grado de hemodilución, ver secciones 4.4 y 4.8.

#### *Adultos*

##### Volumen diario máximo:

La dosis máxima diaria es de 30 ml/kg de peso corporal (PC) (equivalente a 1,8 g de hidroxietil almidón por kg de PC). Esto equivale a 2 100 ml de Isohes 6% para un paciente de 70 kg.

##### *Velocidad máxima de perfusión:*

La velocidad máxima de perfusión depende de la situación clínica. En pacientes con shock agudo, se pueden administrar hasta 20 ml por kg de PC por hora (equivalente a 0,33 ml por kg de PC por min ó 1,2 g de hidroxietil almidón por kg de PC por hora).

En situaciones de peligro para la vida, se pueden administrar rápidamente 500 ml por perfusión de presión. Ver también sección 4.2 “Forma de administración”.

Se debe utilizar la dosis efectiva más baja posible. El tratamiento debe ser guiado por una monitorización hemodinámica continua, para que la perfusión se detenga en cuanto se hayan alcanzado los objetivos hemodinámicos adecuados. No se debe exceder la dosis máxima diaria recomendada.

#### *Pacientes de edad avanzada*

Ver sección 4.4.

#### *Población pediátrica*

Los datos en niños son limitados por tanto, no se recomienda el uso de medicamentos que contengan hidroxietil-almidón en esta población.

#### Forma de administración

Vía intravenosa.

En caso de una rápida perfusión por presión, utilizando un envase de plástico con espacio para el aire en el interior, se debe eliminar todo el aire del envase plástico y del equipo de perfusión antes de iniciar la perfusión. Esto es para evitar el riesgo de una posible embolia gaseosa, que de otro modo, podría estar asociado a la perfusión.

### **4.3. Contraindicaciones**

- hipersensibilidad al (a los) principio(s) activo(s) o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- sepsis
- pacientes quemados
- insuficiencia renal o terapia de reemplazo renal
- hemorragia intracraneal o cerebral
- pacientes críticos (normalmente ingresados en la unidad de cuidados intensivos)
- hiperhidratación.
- edema pulmonar
- deshidratación
- hiperpotasemia
- hipernatremia grave o hipercloremia grave
- insuficiencia hepática grave
- insuficiencia cardíaca congestiva
- coagulopatía grave
- pacientes trasplantados

### **4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo**

Debido al riesgo de reacciones alérgicas (anafilácticas/anafilactoides), el paciente se debe monitorizar estrechamente y la perfusión se debe iniciar a velocidad baja (ver Sección 4.8).

En la indicación para la reposición de volumen con HEA se tiene que valorar cuidadosamente, y es necesaria una monitorización hemodinámica para el control del volumen y de la dosis. (ver también sección 4.2.)

Se debe evitar siempre una sobrecarga de volumen debido a una sobredosis o a una perfusión demasiado rápida. Se debe ajustar cuidadosamente la dosis, en particular en pacientes con problemas pulmonares y cardiocirculatorios. Se deben controlar estrechamente los electrolitos séricos, el equilibrio hídrico y la función renal. Los electrolitos y los líquidos se deben sustituir según las necesidades individuales.

Los medicamentos que contienen hidroxietil-almidón están contraindicados en pacientes con insuficiencia renal o terapia de reemplazo renal (ver sección 4.3). Se debe interrumpir el tratamiento con hidroxietil-almidón al primer signo de daño renal.

Se ha notificado un incremento de la necesidad de terapias de reemplazo renal hasta 90 días después de la administración de hidroxietil-almidón. Se recomienda un seguimiento de la función renal en los pacientes durante al menos 90 días.

Se debe tener especial precaución al tratar a pacientes con insuficiencia hepática o con trastornos de la coagulación sanguínea.

En el tratamiento de pacientes hipovolémicos, también se debe evitar una hemodilución grave como consecuencia de la administración de altas dosis de soluciones de hidroxietil-almidón.

En el caso de administración repetida, se deben controlar cuidadosamente los parámetros de coagulación sanguínea. Interrumpir el uso de hidroxietil-almidón al primer signo de coagulopatía.

No se recomienda el uso de medicamentos que contengan hidroxietil-almidón en pacientes sometidos a cirugía a corazón abierto en asociación con bypass cardiopulmonar, debido al riesgo de hemorragia excesiva.

Se debe garantizar la suficiente ingesta de líquidos.

#### Pacientes de edad avanzada

Los pacientes de edad avanzada, que son más propensos a sufrir insuficiencia cardíaca y alteración renal, se deben controlar estrechamente durante el tratamiento, y la dosis se debe ajustar de forma cuidadosa, con el fin de evitar complicaciones cardiocirculatorias y renales derivadas de la hipervolemia.

#### Cirugía y trauma:

No hay datos robustos de seguridad a largo plazo en pacientes sometidos a procedimientos quirúrgicos y en pacientes con trauma. Debe valorarse cuidadosamente el beneficio esperado del tratamiento frente a la incertidumbre con respecto a la seguridad a largo plazo. Se deben considerar otras opciones de tratamiento disponibles.

#### Población pediátrica:

Los datos en niños son limitados por tanto, no se recomienda el uso de medicamentos que contengan hidroxietil-almidón en esta población. (ver sección 4.2 )

#### Influencia sobre las pruebas de laboratorio

Se pueden producir transitoriamente niveles elevados de alfa-amilasa tras la administración de soluciones con hidroxietil-almidón. Esto no debe interpretarse como un signo de daño pancreático (ver Sección 4.8).

### **4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

#### *Aminoglucósidos*

Los efectos adversos de los aminoglucósidos sobre los riñones pueden verse aumentados en combinación con las perfusiones de hidroxietil-almidón.

#### *Medicamentos que ocasionan retención de potasio o sodio*

Debe considerarse la administración concomitante de medicamentos que puedan causar retención de potasio o sodio.

#### *Glucósidos digitálicos*

Los niveles elevados de calcio pueden incrementar el riesgo de los efectos tóxicos de los glucósidos digitálicos.

#### 4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

##### Embarazo

No hay datos o éstos son limitados relativos al uso de hidroxietil-almidón en mujeres embarazadas. Los estudios de toxicidad en la reproducción animal con productos similares han revelado sangrado vaginal, embriotoxicidad y teratogenicidad después del tratamiento repetido en ensayos con animales (ver sección 5.3).

Las reacciones anafilácticas o anafilactoides relacionadas con el hidroxietil-almidón (HEA) pueden tener efectos nocivos sobre el feto en mujeres embarazadas que estén siendo tratadas.

Isohes 6% sólo debe utilizarse en el embarazo si el beneficio potencial justifica los posibles riesgos para el feto. Esto se debe tener especialmente en cuenta si el tratamiento con Isohes 6% se está considerando durante el primer trimestre.

Se debe prestar especial atención para evitar la sobredosis, lo que da lugar a una hipervolemia, con la consiguiente hemodilución patológica e hipoxia fetal (ver sección 5.3).

##### Lactancia

Se debe tener precaución en la administración a mujeres lactantes, ya que se desconoce si el hidroxietil-almidón se excreta en la leche materna. Se puede considerar la interrupción temporal de la lactancia materna.

##### Fertilidad

No existen datos disponibles.

#### 4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de este medicamento sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula.

#### 4.8. Reacciones adversas

##### Generales

Las reacciones adversas más frecuentemente descritas están directamente relacionadas con el efecto terapéutico de las soluciones de almidón y los volúmenes administrados, es decir, la dilución de la sangre como resultado del llenado del espacio intravascular sin administrar componentes sanguíneos al mismo tiempo. Se puede producir también dilución de los factores de coagulación. Se ha informado de reacciones anafilácticas o anafilactoides graves, y éstas pueden requerir una acción inmediata (consultar también la sección «Reacciones anafilácticas o anafilactoides» a continuación).

	<b>Muy frecuentes</b> (≥1/10)	<b>Frecuentes</b> (≥1/100 a <1/10)	<b>Poco frecuentes</b> (≥ 1/1.000 a < 1/100)	<b>Raras</b> (≥ 1/10.000 a < 1/1.000)	<b>Frecuencia no conocida</b> (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
<b>Trastornos de la</b>	Disminución	Dilución de			

	<b>Muy frecuentes</b> ( $\geq 1/10$ )	<b>Frecuentes</b> ( $\geq 1/100$ a $< 1/10$ )	<b>Poco frecuentes</b> ( $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$ )	<b>Raras</b> ( $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$ )	<b>Frecuencia no conocida</b> (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
<b>sangre y del sistema linfático</b>	del hematocrito y reducción de la concentración de las proteínas plasmáticas.	los factores de coagulación, prolongación del tiempo de sangrado y de TTPa, niveles reducidos del complejo FVIII/vWF (1) (ver sección 4.4)			
<b>Trastornos hepatobiliares</b>					Daño hepático
<b>Trastornos del sistema inmunológico</b>				Reacciones anafilácticas o anafilactoides de diversos grados (ver “Reacciones anafilácticas o anafilactoides” a continuación)	
<b>Trastornos renales o urinarios</b>					Daño renal
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>			Prurito que responde escasamente a cualquier tratamiento (2)		
<b>Exploraciones complementarias</b>	Aumento de los niveles séricos de la $\alpha$ -amilasa (3)				

(1) Los efectos ocurren tras la administración de volúmenes relativamente grandes de hidroxietil-almidón y pueden afectar a la circulación sanguínea. Ver sección 4.4.

- (2) Esta picazón puede tener lugar varias semanas después de la finalización de las perfusiones de almidón y puede persistir durante meses. La probabilidad de esta reacción adversa no se ha estudiado lo suficiente para Isohes 6%.
- (3) Este efecto es un resultado de la formación de un complejo amilasa con el hidroxietil-almidón, con una eliminación renal y extrarrenal retrasada. Esto no se debe malinterpretar como evidencia de un trastorno pancreático.

### **Reacciones anafilácticas/anafilactoides**

Se pueden producir reacciones anafilácticas/anafilactoides de diverso grado tras la administración del hidroxietil-almidón, que no son dependientes de la dosis. Por tanto, todos los pacientes que reciban perfusiones de almidón se deben monitorizar cuidadosamente respecto a las reacciones anafilácticas/anafilactoides. En el caso de una reacción anafiláctica/anafilactoides, se debe detener inmediatamente la perfusión y administrar el tratamiento agudo habitual.

No es posible predecir mediante ensayos qué pacientes se espera que sufran una reacción anafiláctica/anafilactoides ni es posible predecir la evolución y la gravedad de tal reacción. La profilaxis con corticosteroides no ha mostrado un efecto preventivo.

### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de Uso Humano <https://www.notificaRAM.es>

## **4.9. Sobredosis**

### *Síntomas*

La sobredosis con Isohes conllevaría una hipervolemia no deseada y la sobrecarga circulatoria con una caída significativa del hematocrito y de las proteínas plasmáticas. Esto puede estar asociado con las alteraciones posteriores en la función cardíaca y pulmonar (edema pulmonar).

### *Tratamiento*

En este caso, se debe detener inmediatamente la perfusión y se debe considerar la administración de diuréticos. Si tiene lugar una sobredosis, debe tratarse al paciente de forma sintomática y se deben controlar los electrolitos.

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1. Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: Sustitutos de la sangre y de proteínas plasmáticas,

Código ATC: B05A-A07.

*Mecanismo de acción, efectos farmacodinámicos*

Isohes 6% es un sustituto coloidal del volumen plasmático y contiene hidroxietil-almidón (HEA) en una solución electrolítica equilibrada. El peso molecular promedio es de 130.000 Daltons y su sustitución molar es de 0,42.

Isohes 6% es iso-oncótico, es decir, el aumento del volumen plasmático intravascular es equivalente al volumen perfundido.

Con la administración isovolémica, el efecto del aumento del volumen persiste durante al menos entre 4 y 9 horas. La duración del efecto expansor se basa, principalmente, en la sustitución molar y, en menor grado, en el peso molecular promedio. La hidrólisis intravascular de los polímeros de hidroxietil-almidón produce una liberación continua de moléculas más pequeñas, que también son oncóticamente activas antes de ser excretadas por los riñones.

Isohes 6% puede reducir el hematocrito y la viscosidad del plasma.

Isohes también tiene un efecto favorable sobre la microcirculación mediante la alteración de las características del flujo sanguíneo.

El perfil catiónico del componente cristalino de Isohes 6% está adaptado a las concentraciones electrolíticas plasmáticas fisiológicas. El perfil aniónico es una combinación de cloruro, acetato y malato, cuyo objeto es minimizar el riesgo de hipercloremia y acidosis. Las adiciones de acetato y malato, en vez de aniones lactato, intentan reducir el riesgo de lactoacidosis.

## **5.2. Propiedades farmacocinéticas**

### Generales

Las características de los electrolitos contenidos en Isohes son las mismas que en la fisiología normal.

### Absorción

Puesto que Isohes se administra por vía intravenosa, la biodisponibilidad es del 100%.

### Distribución

El hidroxietil-almidón es una mezcla de diversas moléculas diferentes con diferente peso molecular y grado de sustitución. Al igual que todos los coloides, el hidroxietil-almidón también se almacena temporalmente en las células del sistema mononuclear fagocítico (SMF), sin embargo, sin producir efectos tóxicos irreversibles en el hígado, pulmones, bazo y ganglios linfáticos. Pequeñas cantidades del principio activo almacenado en la piel siguen siendo histológicamente detectables varios meses después de la administración. Estos fenómenos de almacenamiento se supone que son la causa del prurito que se ha observado después de la administración a largo plazo o de dosis elevadas de hidroxietil-almidón.

El hidroxietil-almidón no cruza la barrera hematoencefálica. No se han detectado concentraciones significativas de hidroxietil-almidón en el cordón umbilical, lo que excluye la posibilidad de una transferencia materno-fetal de dicho compuesto.

### Biotransformación/eliminación

La eliminación depende del grado de sustitución y, en menor medida, del peso molecular. Las moléculas que en términos de tamaño están por debajo del llamado umbral renal, se excretan por filtración glomerular. Las moléculas de mayor tamaño son degradadas en primer lugar por la alfa-amilasa y antes de ser excretadas renalmente. La velocidad a la que se degradan las moléculas disminuye al aumentar el grado

de sustitución de éstas.

Tras una administración única de 1 000 ml de Isohes 6%, el aclaramiento plasmático es de 19 ml/min y la AUC es de 58 mg x h×ml<sup>-1</sup>. La semivida sérica final es de 4-5 horas.

#### *Farmacocinética en pacientes pediátricos*

No hay datos farmacocinéticos disponibles del tratamiento en niños.

### **5.3. Datos preclínicos sobre seguridad**

No se han realizado estudios de toxicología animal con Isohes 6%.

Los estudios toxicológicos en animales publicados con tratamiento hipervolémico continuado con productos similares al hidroxietil-almidón han revelado sangrado y una extensa histiocitosis (acumulación de histiocitos espumosos o macrófagos) en varios órganos, con un incremento en el peso del hígado, riñones y bazo. Se ha comunicado la infiltración de grasa y la vacuolización de órganos, así como la elevación en plasma de la AST y ALT. Se ha sugerido que algunos de los efectos descritos fueron ocasionados por la hemodilución, el aumento de la carga circulatoria y la absorción y acumulación de almidón en las células fagocíticas.

Productos similares al hidroxietil-almidón han sido descritos como no genotóxicos en ensayos estándares.

Estudios de toxicología reproductiva con productos de hidroxietil-almidón han mostrado hemorragia vaginal y signos de embrio/fetotoxicidad y teratogenicidad asociados a administración repetida a animales de ensayo. Estos efectos se pueden deber a la hemodilución, dando lugar a una hipoxia fetal e hipovolemia. La hemorragia puede ser en parte una consecuencia directa de los efectos que el hidroxietil-almidón tiene sobre la coagulación sanguínea.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1. Lista de excipientes**

Hidróxido sódico (para ajuste de pH)

Agua para preparaciones inyectables

### **6.2. Incompatibilidades**

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no se debe mezclar con otros medicamentos.

### **6.3. Periodo de validez**

*Sin abrir*

Botella de plástico de polietileno (Ecoflac plus): 3 años

Bolsa de plástico (Ecobag): 2 años

*Tras la primera apertura*

El producto debe administrarse inmediatamente después de conectar el envase al equipo de administración.

#### **6.4. Precauciones especiales de conservación**

No congelar.

#### **6.5. Naturaleza y contenido del envase**

Isohes 6% está disponible en los siguientes tipos de envases y contenidos:

- Botella de plástico de polietileno (Ecoflac plus)

10 x 500 ml

- Bolsa de plástico (Ecobag) hecha de un laminado de tres capas (siendo la capa interna de polipropileno) con cierres de goma butílica y una bolsa exterior de polipropileno.

20 x 250 ml

20 x 500 ml

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envase.

#### **6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

No hay requisitos especiales para su eliminación.

La administración debe comenzar inmediatamente después de conectar el envase al equipo de perfusión.

Para un solo uso.

Utilizar tan pronto se abra el envase primario. Se debe desechar cualquier contenido no utilizado.

Utilizar sólo si la solución está clara, incolora y el envase permanece intacto.

No reconectar envases parcialmente utilizados.

### **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

B. Braun Melsungen AG

Carl-Braun-Strasse 1

34212 Melsungen

Alemania

*Dirección postal:*

34209 Melsungen, Alemania

Teléfono: +49 5661 71 0

FAX: +49 5661 71 4567

### **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

68.812

### **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

24 Mayo 2007

## 10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Octubre 2018